

51

Int. Cl.:

C 07 1/36

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 o, 25

10

11

21

22

43

44

Auslegeschrift 1 768 704

Aktenzeichen: P 17 68 704.6-42

Anmeldetag: 21. Juni 1968

Offenlegungstag: —

Auslegetag: 11. November 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur Abtrennung von 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen

61

Zusatz zu: 1 518 959

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Gödecke AG, 1000 Berlin

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Strotzer, Erich, Dr.-Ing., 7800 Freiburg

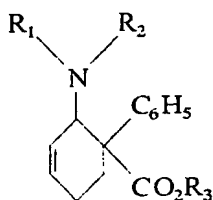
56

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

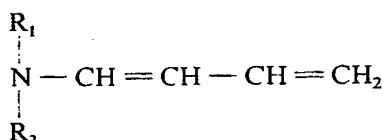
—

DT 1 768 704

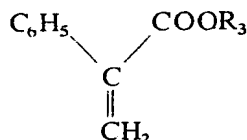
Das Patent 1 518 959 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten Cyclohexenen der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, einen niederen Alkylrest oder zwei miteinander zu einem heterocyclischen Ring verknüpfte Alkylreste und R_3 eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und n-Butylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß bei Zimmertemperatur oder schwach erhöhten Temperaturen Butadiene-(1,3) der allgemeinen Formel



mit einem Atropasäureester der allgemeinen Formel



in Abwesenheit eines Lösungsmittels umgesetzt werden. Die Abtrennung des Reaktionsproduktes erfolgt dort durch Bildung des Hydrochlorids und Überführung desselben in die freie Base.

Im Patent 1 618 476 wird ein Verfahren zur Trennung eines aus 3-c-Dimethylamino-4-phenyl-4-c-carbäthoxy- β - β -cyclohexen und 3-t-Dimethylamino-4-phenyl-4-t-carbäthoxy- β - β -cyclohexen zusammengesetzten Isomerengemisches in die Einzelverbindungen beschrieben. Dieses Verfahren beruht darauf, daß aus dem nach der Reaktion zwischen 1-Dimethylaminobutadien-(1,3) und Atropasäureäthylester anfallenden Gemisch, bestehend aus etwa 25% 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen, 65% 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy- β - β -cyclohexen, 5% 2-Phenyl-3-dimethylaminopropionsäureäthylester und dunklen Verunreinigungen, die Hauptmenge des 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy- β - β -cyclohexen in salzsaurer Lösung mit wäßriger Zinkchloridlösung in Form eines Zink-Komplexes niedergeschlagen wird.

Aus der wäßrigen salzsäuren Phase wird sodann mittels Ammoniaklösung der gesamte Basenanteil in Freiheit gesetzt und nach der Überführung in das Hydrochlorid reinigenden Kristallisationsprozessen unterworfen. Dieses Verfahren erlaubte erstmals die halbertechnische Herstellung von 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen. Im halbertechnischen Maßstab wurden nach der Abtrennung von 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy- β - β -cyclohexen Roh-Chargen folgender durchschnittlicher Analysenwerte erhalten: 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cy-

clohexen: 80%; 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy- β - β -cyclohexen: 10%; 2-Phenyl-3-dimethylamino-propionsäureäthylester: 5% und 5% basische, farbige Verunreinigungen. In der Praxis zeigte sich nun, daß durch wiederholte Umkristallisationen des Hydrochloridgemisches zwar der restliche 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy- β - β -cyclohexen-Gehalt auf 2% und darunter gedrückt werden konnte, 2-Phenyl-3-dimethylamino-propionsäureäthylester und die Salze der farbigen, basischen Verunreinigungen jedoch das 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen überaus hartnäckig begleiteten. Um ein reines 98%iges 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen zu erhalten, war eine Hochvakuumreinigung in einer Molekulardestillationsapparatur notwendig, gefolgt von verlustreichen Kristallisierungsprozessen; die Rückgewinnung des 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen-Anteils aus den Mutterlaugen erwies sich als unrentabel. Mittels dieser Methode ist es deshalb aus vor allem wirtschaftlichen Gründen nicht möglich, im technischen Maßstab eine ausgezeichnete Qualität an 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen (Gehalt um 99,9%) herzustellen. Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Naphthalin-1,5-disulfonsäure ein spezifisches Fällungsmittel für 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen ist, welches erlaubt, das allein interessierende Isomere 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen in Gegenwart beliebiger Konzentrationen an 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy- β - β -cyclohexen, 2-Phenyl-3-dimethylaminopropionsäureäthylester oder den genannten basischen Verunreinigungen in nahezu quantitativer Ausbeute als reines Kristallisat abzuscheiden.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Abtrennung von 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen aus einem Gemisch, das durch Umsetzung von 1-Dimethylaminobutadien-(1,3) und Atropasäureäthylester erhalten worden ist, durch Salzbildung und anschließendes Überführen des gebildeten Salzes mit Alkalihydroxyden in die freie Base nach Patent 1 518 959, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Salzbildung mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure in niederen Alkoholen durchführt.

Die Naphthalin-1,5-disulfonsäure bildet erfindungsgemäß mit 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen in niederen Alkoholen, vor allem in Methanol, Äthanol und Isopropanol, ein extrem schwerlösliches Doppelsalz der Zusammensetzung $[C_{10}H_8S_2O_6][C_{17}H_{23}NO_2]_2$ mit dem Fp. 244 bis 245°C (Zersetzung).

Bruttoformel: $C_{44}H_{54}N_2O_{10}S_2$; Molekulargewicht: 834,84.

Berechnet ... C 63,30, H 6,52, N 3,38, S 7,68%;
gefunden C 62,94, H 6,24, N 3,32, S 7,43%.

Der Vorteil der unmittelbaren Abscheidung des allein interessierenden 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen gegenüber dem früheren Verfahren ist offensichtlich: Gemäß dem früheren Prozeß reichern sich alle Verunreinigungen zusammen mit 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- β - β -cyclohexen an; bei dem hier beschriebenen Verfahren verbleiben alle Begleitstoffe zusammen mit den unerwünschten Isomeren in den Mutterlaugen.

Auf diese Weise wird es möglich, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy-1¹-cyclohexen im technischen Maßstab abzutrennen. So kann z. B. mit den 20fachen Mengen des nachfolgenden Beispiels gearbeitet werden.

Beispiel

Man bereitet sich eine Lösung von 1,5 Mol (432 g) Naphthalin-1,5-disulfonsäure in 3 l Äthanol unter leichtem Erwärmen. Es wird nun der Gehalt an 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy-1¹-cyclohexen der zu fällenden Rohbase ermittelt. Sodann berechnet man die Menge Rohbase, welche 2 Mol (546 g) 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy-1¹-cyclohexen enthält. Die ermittelte Menge Rohbase löst man in 3 l Äthanol und versetzt sie bei Raumtemperatur mit der Naphthalin-disulfonsäurelösung. Wenn die Abscheidung des gut sedimentierenden Salzes beginnt, wird das Gemisch noch einige Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Das schwere, farblose Salz läßt sich mühelos absaugen; es wird einmal mit Äthanol nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Die Ausbeute ist dem Gehalt an 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carb-

äthoxy-1¹-cyclohexen entsprechend nahezu quantitativ. Der Gesamtgehalt an 3-cis-Dimethylamino-4-phenyl-4-cis-carbäthoxy-1¹-cyclohexen und 2-Phenyl-3-dimethylamino-propionsäureäthylester sowie Verunreinigungen liegt unter 0,5%. Bei Bedarf kann das Doppelsalz aus 90%igem Äthanol umkristallisiert werden.

Das Doppelsalz kann in das reine 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy-1¹-cyclohexen durch Aufschlännen in Wasser und Behandeln mittels 2 n-NaOH übergeführt werden.

Patentanspruch:

Verfahren zur Abtrennung von 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy-1¹-cyclohexen aus einem Gemisch, das durch Umsetzung von 1-Dimethylaminobutadien-(1,3) und Atropasäureäthylester erhalten worden ist, durch Salzbildung und anschließendes Überführen des gebildeten Salzes mit Alkalihydroxyden in die freie Base nach Patent 1 518 959, dadurch gekennzeichnet, daß man die Salzbildung mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure in niederen Alkoholen durchführt.

